

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

STIC-ILL

NO 10/1

From: Ware, Todd  
Sent: Tuesday, October 01, 2002 3:27 PM  
To: STIC-ILL  
Subject: FW: 09/596,362

414728

Hello

Please send a copy of the following article to me in CM1-2D08

Thank you!  
Todd  
305-1700

L46 ANSWER 171 OF 253 ADISALERTS COPYRIGHT 2002 (ADIS)  
AN 1992:50655 ADISALERTS  
DN 800160500  
TI Kavain as an aid in the withdrawal of benzodiazepines  
ADIS TITLE: Kavain: therapeutic use.; Benzodiazepine  
withdrawal  
AU Moller H J; Ulm K; Gloggler A  
CS University of Bonn, Bonn, Germany; Klinge Pharma, Munich, Germany  
SO MMW. Munchener Medizinische Wochenschrift MMW 134: 587 590, 11 Sep 1992.  
(Sep 11, 1992)  
DT (Clinical study)  
RE Anxiety Disorders (Summary): Alert no. 11, 1992  
FS Summary  
LA German  
WC 436

As

# THE BRITISH LIBRARY D.S.C. FAX TRANSMISSION IN RESPONSE TO A COPYRIGHT FEE PAID REQUEST

**COPYRIGHT: OUR LICENCE EFFECTIVELY RESTRICTS FAX TO PAPER TO PAPER DELIVERY. VIEWING THIS DOCUMENT ON A SCREEN OR CONTINUING TO STORE IT ELECTRONICALLY AFTER THE RECEIPT OF A SATISFACTORY PAPER COPY, IS NOT PERMITTED.**



This document has been supplied by  
The British Library Document Supply Centre  
on behalf of  
Chemical Abstracts Service.

Warning: Further copying of this document  
(including storage in any medium by electronic means),  
other than that allowed under the copyright law, is not  
permitted without the permission of the copyright  
owner or an authorized licensing body.



**CAS Document Detective Service**  
2540 Olentangy River Road  
P.O. Box 3012  
Columbus, OH 43210-0012

# Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin-Entzug

H.-J. Möller, K. Ulm, A. Glöggler

**Fragestellung:** Prüfung der anxiolytischen Potenz von D,L-Kavain bei der Substitution einer chronischen Benzodiazepin-Medikation.

**Methode:** Placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studie in 12 Nervenarztpraxen.

**Patienten:** 83 ambulante Patienten nach mindestens 6wöchiger Benzodiazepin-Behandlung wegen neurotischer Angstsyndrome.

**Therapie:** Täglich 3 x 1 Kapsel à 200 mg Kavain oder Placebo während 3wöchigem graduellen Benzodiazepin-Entzug und 3wöchiger Nachbeobachtung.

**Erfolgsbeurteilung:** Klinische Globalbeurteilung und standardisierte Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen zur Angstsymptomatik.

**Ergebnisse:** Nach dem klinischen Globalurteil signifikanter Vorteil zugunsten von Kavain ab der 3. Woche (nach Reduktion der Benzodiazepin-Dosis um 75%) bis zum Ende der Nachbeobachtung (3 Wochen nach Absetzen des Benzodiazepins); bei der Enduntersuchung niedrigere Scores für die Angstsymptomatik in der Fremd- und Selbstbeurteilung mit 39 bzw. 41 unter Kavain im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 51 bzw. 48 (jeweils  $p < 0.01$ ).

**Schlussfolgerung:** Kavain besitzt eine deutliche anxiolytische Potenz beim Absetzen einer chronischen Benzodiazepin-Medikation.

Kavain as an Aid in the Withdrawal of Benzodiazepines:

**Study objective:** Examination of the anxiolytic potency of D, L-kavain in the substitution of chronic benzodiazepine medication.

**Design:** Placebo-controlled, double-blind randomised study in 12 psychiatric practices.

**Patients:** 83 outpatients having undergone at least 6 weeks' benzodiazepine treatment for neurotic anxiety syndromes.

**Therapy:** 1 capsule of 200 mg kavain or 1 placebo capsule three times daily during 3 weeks of gradual benzodiazepine withdrawal and 3 weeks of follow-up.

**End points:** Overall clinical assessment and standardised anxiety rating scales (ASI, SAS). **Results:** According to the overall clinical assessment significant advantage in favour of kavain after the 3rd week (following a 75% reduction of the benzodiazepine dose) up until the end of the follow-up (3 weeks after discontinuing benzodiazepine); in the final examination lower ASI and SAS scores at 39 and 41 under kavain as compared with 51 and 48 in the placebo group ( $p < 0.01$  each). **Conclusion:** Clinically relevant evidence of the anxiolytic potency of kavain in the withdrawal of chronic benzodiazepine medication.

In den letzten Jahren wurde dem Problem der Benzodiazepin-Abhängigkeit zunehmend Beachtung geschenkt [1, 8, 9, 10, 12, 14].

Insbesondere unter Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen – auch in therapeutischen Dosierungen – besteht die Gefahr des Übergangs in Mißbrauch und schließlich in die Abhängigkeit mit der Tendenz zu Dosissteigerung und Entzugssymptomatik beim Absetzen oder bei Dosisreduktion.

Falls sich bei einem Patienten im

Rahmen einer langfristigen Benzodiazepin-Einnahme eine „low-dose dependency“ oder gar eine echte Abhängigkeit mit Dosissteigerung entwickelt hat, sollte versucht werden, ihn langsam von der Benzodiazepin-Einnahme zu entwöhnen, am besten durch ein allmähliches Absetzen über viele Wochen. Das Auftreten von Entzugssymptomen kann bei einem entsprechend flexiblen und sensiblen Vorgehen im Einzelfall weitgehend, aber nicht völlig verhindert werden. Da Entzugssym-

ptome möglicherweise beim graduellen Entzug von Benzodiazepinen mit relativ kurzer Halbwertszeit stärker ausgeprägt sind als bei Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit, wurde vorgeschlagen, in solchen Fällen zunächst auf ein Benzodiazepin mit langer Halbwertszeit umzustellen, um erst dann im zweiten Schritt langsam ausschleichend abzusetzen [2]. Falls erforderlich, kann die Reduktion der Benzodiazepine dadurch erleichtert werden, daß vorübergehend niederdosente Neuroleptika oder sedierend-anxiolytische Antidepressiva verordnet werden. Nur bei schweren Benzodiazepin-Entzugssyndromen ist Clomethiazol indiziert [15].

Bekanntlich lassen sich Patienten, die an die besondere Wirkungsweise und die extrem gute Verträglichkeit der Benzodiazepine durch längeren Gebrauch gewöhnt sind, oft schwer von medikamentösen Alternativen – z. B. Neuroleptanxiolyse oder sedierende Antidepressiva – überzeugen. Auch die neuen, nicht Benzodiazepin-artigen Tranquilizer (z. B. Buspiron) werden oft nicht akzeptiert bzw. bieten keinen ausreichenden Therapieerfolg. In einer solchen Situation können andere Tranquilizer mit anderer Struktur und weitgehend fehlendem Abhängigkeitspotential, wie z. B. das Kavain, eine sinnvolle therapeutische Möglichkeit bieten. Auch scheint die Substanz generell geeignet zu sein, den Benzodiazepin-Entzug bei Patienten mit einer „low-dose dependency“ oder bei Patienten mit einer mäßiggradigen Dosissteigerung zu erleichtern. Das Argument, man treibe möglicherweise den Teufel mit Belzebub aus, gilt nur zum Teil. Bei einer Sucht spielt ja bekanntlich neben den pharmakodynamischen Aspekten auch die starke Bindung an eine bestimmte Substanz bzw. ein bestimmtes Präparat eine große Rolle, und insofern

Prof. Dr. med. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25; Prof. Dr. rer. nat. K. Ulm, Technische Universität München, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Ismaninger Str. 22, 8000 München 80; Dr. rer. nat. A. Glöggler, Klinge Pharma, Berg-am-Laim-Str. 129, 8000 München 80.

# THERAPIESTUDIE

## Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin-Entzug

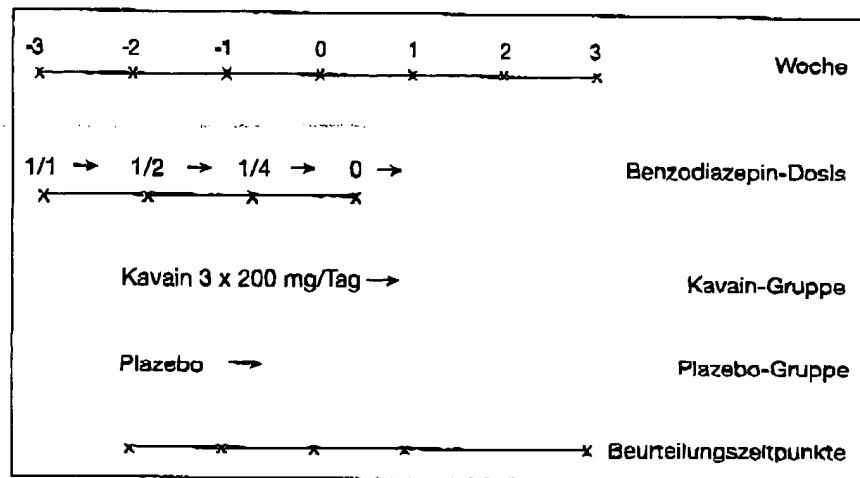
**MMW**


Abb. 1: Medikationsdesign.

ist es bereits ein Erfolg, wenn man den Patienten von der Fixierung auf eine bestimmte Substanz bzw. auf ein bestimmtes Präparat abbringen kann. Obendrein stellt man ihn im Falle von Kavain auf eine Substanz um, die nach bisherigen Erkenntnissen keine nennenswerte Suchtgefährdung mit sich bringt.

Über die pharmakologischen und klinischen Eigenheiten der Substanz D,L-Kavain wurde bereits früher in

dieser Zeitschrift berichtet, so daß hier darauf verwiesen werden kann [7]. Ergänzend sei nur die neue Studie von *Lehmann et al.* [4] erwähnt, die in einem plazebokontrollierten, modernen methodologischen Anforderungen folgenden Design einen ausgeprägten anxiolytischen Effekt von Kavain beweisen konnte; außerdem zu nennen sind die Untersuchungen von *Saletu et al.* [11] sowie von *Lindenberg und Pittule-Schödel* [3].

Tabelle: Globales Therapieurteil im Verlauf der Untersuchung.

Zeitpunkt	-1		0		1		2	
	Placebo	Kavain	Placebo	Kavain	Placebo	Kavain	Placebo	Kavain
gebessert	4	7	5	19	9	25	13	30
unverändert	17	14	11	6	10	6	9	4
verschlechtert	18	19	22	15	18	7	12	4
nicht beurteilbar/ keine Angaben	-	1	-	1	1	-	2	-
„drop-outs“	2	1	3	1	3	4	5	4
	n.s.		p < 0,01		p < 0,01		p < 0,01	

Die nachfolgend dargestellte Studie sollte den Beweis dafür liefern, daß Kavain das stufenweise Absetzen einer vorhergehenden, längerdauernden Benzodiazepin-Behandlung positiv beeinflusst.

### Patienten und Methode

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten, die wegen eines neurotischen Angstsyndroms von niedergelassenen Nervenärzten über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen mit Benzodiazepinen behandelt worden waren und bei denen aus Sicht der behandelnden Ärzte wegen des Problems einer beginnenden Abhängigkeit eine Beendigung der Benzodiazepin-Therapie indiziert schien. Ausgeschlossen blieben Patienten mit schweren körperlichen Grunderkrankungen, mit bestehender Co-Medikation durch andere Psychopharmaka, mit Abhängigkeit von anderen Sedativa, Analgetika, Schmerzmitteln, Alkohol oder Drogen sowie Patienten mit endogenen Psychosen, Schwangere oder laktierende Frauen.

Der doppelblinde Kontrollgruppenvergleich wurde in 12 Nervenarztpraxen durchgeführt. Die standardisierten Erhebungen wurden nach einem Beurteilertraining von den niedergelassenen Nervenärzten durchgeführt. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung konnten 83 Patienten mittels einer Randomisierungsliste der Verum-Gruppe (n = 42) bzw. der Placebo-Gruppe (n = 41) zugeordnet werden. Die Benzodiazepine wurden über 3 Wochen graduell entzogen. Danach erfolgte eine 3wöchige Nachbeobachtung. In der Verum-Gruppe erfolgte das ausschleichende Absetzen der Benzodiazepin-Vorbehandlung unter Gabe von 3 x 1 Kapsel Kavain (1 Kapsel = 200 mg) pro Tag, in der Placebo-Gruppe wurde eine analoge Anzahl von Placebokapseln verordnet (Abb. 1). Diese Behandlung wurde in der 3wöchigen Nachbeobachtungsphase fortgesetzt. Eine Co-Medikation mit einem anderen Sedativum als Kavain war während der Studie nicht erlaubt.

Die Patienten wurden während der

insgesamt 6wöchigen Studiendauer wöchentlich untersucht. Neben dem klinischen Globalurteil zum Therapieerfolg und zur Verträglichkeit nach CGI [3] wurde der Verlauf der Angstsymptomatik mit Hilfe des „Anxiety Status Inventory“ (ASI [17]) sowie der „Self-Rating Anxiety Scale“ (SAS [16]) – einer Fremd- und einer Selbstbeurteilungsskala für Angstsymptomatik – beurteilt. Sämtliche Beurteilungen wurden vor der für den Tag vorgesehenen Dosisänderung durchgeführt. Die Globalbeurteilungen wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test auf statistische Signifikanz geprüft. Der Gruppenvergleich der ASI- und SAS-Mittelwert-Scores erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test.

### Ergebnisse

Hinsichtlich relevanter Ausgangsvariablen, insbesondere hinsichtlich des Ausmaßes der Angstsymptomatik und der Dauer der Vorbehandlung mit Benzodiazepinen, bestand zwischen den beiden Patientengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Unter dem Aspekt der Dauer der Vorbehandlung war die Situation bei den Patienten der Kavain-Gruppe mit durchschnittlich 19 Monaten eher etwas ungünstiger als bei den Patienten der Placebo-Gruppe mit durchschnittlich 17 Monaten. Ungefähr 2/3 der Patienten zeigten eine „low-dose dependency“, bei den restlichen bestand eine längerfristige Einnahme mit Dosissteigerung.

Aus Platz- und Vereinfachungsgründen wird nachfolgend vor allem das therapeutische Globalurteil zu den einzelnen Meßzeitpunkten detailliert dargestellt. Die Auswertung der standardisierten Erfassung der Angstsymptomatik erbrachte analoge Resultate.

Beim Zeitpunkt -1 (1 Woche nach Reduktion der Benzodiazepin-Dosis auf die Hälfte der Ausgangsdosis) verschlechterten sich insgesamt 37 Patienten. Die Verschlechterungen waren mit 19 versus 18 Nennungen gleich verteilt auf Kavain- und Placebo-Gruppe (Tabelle, S. 588/42). Bei 21 von 41 auswertbaren Kavain-Patienten (= 51%) und bei 14 von 40 auswertbaren Place-

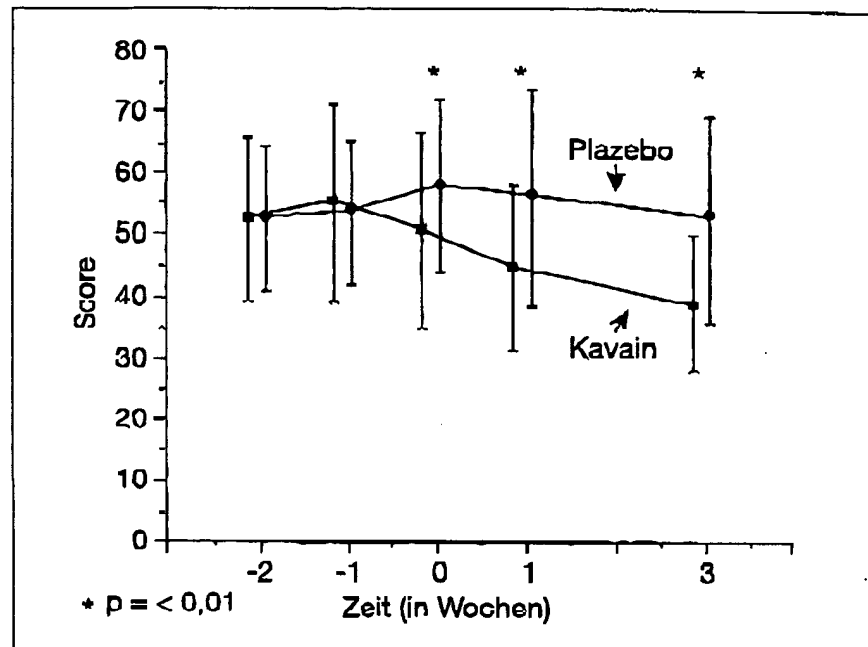


Abb. 2: Verlauf der ASI-Scores (Mittelwert ± Standardabweichungen) zur Fremdbeurteilung der Angst in beiden Therapiegruppen.

bo-Patienten (= 35%) wurden Entzugssymptome beobachtet, ein Unterschied, der nicht statistisch signifikant ist.

Bei der Untersuchung zum Zeitpunkt 0 (1 Woche nach Reduktion der Benzodiazepin-Dosis auf ein Viertel) zeigt sich bereits durch eine geringere Zahl von Verschlechterungen und eine höhere Zahl von Verbesserungen (Tabelle) ein deutlicher Vorteil für Kavain ( $p < 0,01$ ). Bei jeweils der Hälfte der Patienten innerhalb jeder Therapiegruppe waren beim Meßzeitpunkt 0 Entzugssymptome zu beobachten.

Beim Meßzeitpunkt 1 nimmt der Vorteil zugunsten von Kavain noch weiter zu ( $p < 0,01$ ). Von den 34 Patienten, denen es besser geht, stammen 25 aus der Kavain-Gruppe. Alle 4 Patienten, denen es sehr viel besser geht, wurden mit Kavain behandelt, während die 4 Patienten, denen es sehr viel schlechter geht, zur Placebo-Gruppe gehören (Tabelle). 13 von 39 auswertbaren Patienten der Kavain-Gruppe und 19 von 37 Patienten der Placebo-Gruppe zeigten Entzugssymptome.

Bei der Enduntersuchung (Zeit-

punkt 3) ist wiederum ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zugunsten von Kavain zu beobachten. 30 der 38 Kavain-Patienten haben sich gebessert im Vergleich zu 13 der 34 Patienten, bei denen unter Placebo das Benzodiazepin abgesetzt wurde (Tabelle). 19 der 38 auswertbaren Patienten der Kavain-Gruppe haben Entzugssymptome, im Vergleich dazu 20 der 37 in der Placebo-Gruppe.

Das Resultat, daß – im Gegensatz zum klinischen Globalurteil – bezüglich des Vorliegens von Entzugssymptomen keine signifikanten Unterschiede zwischen Kavain- und Placebo-Gruppe festzustellen sind, hängt damit zusammen, daß nur das Vorliegen von Entzugssymptomen, nicht aber die Intensität global bewertet wurde.

Auch aus den Angstskalen wird der Vorteil der mit Kavain behandelten Patienten deutlich. Die Angstskalen spiegeln sowohl primäre (morbogene) wie entzugsbedingte Angst wider. Eine Differenzierung zwischen diesen beiden, ätiopathogenetisch unterschiedlichen Phänomenbereichen ist auf der Skalenebene nicht und auch unter kli-

## THERAPIESTUDIE

MMW

## Kavain als Hilfe beim Benzodiazepin-Entzug

nisch-phänomenologischen Gesichtspunkten kaum möglich.

Die Mittelwerte der Skala zur Fremdbeurteilung der Angst (ASI) zeigen (Abb. 2) erstmals bei Woche 0 (eine Woche nach dem Absetzen von 75% der ursprünglichen Benzodiazepin-Dosis) einen signifikanten ( $p < 0,01$ ) Unterschied zugunsten der Kavain-Gruppe. Dieser Unterschied nimmt im weiteren Verlauf noch zu und erreicht bei der Enduntersuchung ein Maximum (3 Wochen nach dem völligen Absetzen der Benzodiazepine) mit Werten von  $39 \pm 11$  in der Kavain-Gruppe und  $52 \pm 17$  in der Placebo-Gruppe. Die Selbstbeurteilungsdaten (SAS) zeigen einen analogen Verlauf, allerdings mit weniger stark ausgeprägten Unterschieden. Bei der Enduntersuchung ergab sich für die Kavain-Gruppe  $41 \pm 6$ , für die Placebo-Gruppe  $48 \pm 9$  ( $p < 0,01$ ).

Im Verlauf der Behandlung schieden neun Patienten vorzeitig aus der Studie aus. Weder bezüglich der Anzahl der „Drop-outs“ noch bezüglich der Drop-out-Gründe (Nebenwirkungen, Unwirksamkeit, organisatorische Gründe) läßt sich ein systematischer Trend bezüglich einer der beiden Behandlungsgruppen feststellen.

Die Verträglichkeit von Kavain wurde als ausgesprochen gut beurteilt, nahezu vergleichbar der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen wurden nur bei 3 Patienten der Kavain- und bei zwei der Placebo-Gruppe beschrieben.

## Diskussion

Die dargestellte Untersuchung belegt, daß nach langdauernder Benzodiazepin-Behandlung mit beginnender Abhängigkeit die Gabe von Kavain deutliche therapeutische Vorteile gegenüber einer Placebo-Behandlung bei ausschleichendem Absetzen von Benzodiazepinen bietet. Kavain kann offensichtlich den therapeutischen Effekt der Benzodiazepine auf die primäre Angstsymptomatik ersetzen und möglicherweise obendrein eine stärkergradige Ausprägung psychischer und vegetativer Entzugssymptomatik verhindern.

Insbesondere bei Patienten, bei denen ein unsubstituiertes ausschleichendes Absetzen der Benzodiazepine über einen längeren Zeitraum nicht gelingt, bzw. die sich von vornherein nicht dazu motivieren lassen, ist ein solcher Entzug mit Hilfe von Kavain zu empfehlen,

zumal Kavain selbst, soweit bisher bekannt ist, keine Abhängigkeitsrisiken zu beinhalten scheint.

Selbstverständlich sollte im weiteren Verlauf versucht werden, auch Kavain ausschleichend abzusetzen. Sofern dies wegen weiterbestehender primärer Angstsymptomatik nicht möglich sein sollte und auch entsprechende psychotherapeutische Maßnahmen keinen ausreichenden Erfolg geboten haben, kann die Therapie mit Kavain fortgeführt werden. Aus grundsätzlichen Erwägungen sollte aber nach spätestens drei bis sechs Monaten der Patient erneut auf ein anderes Medikament umgestellt werden (z.B. sedierendes Antidepressivum, Neuroleptikum in Tranquilizerdosierung), um ihn nicht zu sehr auf ein Präparat zu fixieren.

Neben der hier dargestellten speziellen Indikationsstellung, die durch die Daten belegt wurde, sind die Ergebnisse der Untersuchung ein weiterer Hinweis für die bekannte anxiolytische Wirksamkeit von Kavain (vgl. [4, 7]).

Dokumentation: D3 - F3 Benzodiazepine-Entzug

## Literatur

1. Jänig, J., Schruppe, O.: Benzodiazepin-Abhängigkeit - Ätiologie, Pathogenese und Klinik der Entzugs-Syndrom. *Dtsch. Arztebl.* 81 (1984) 211-218 u. 279-285.
2. Busto, U. et al.: Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *New Engl. J. Med.* 315 (1986) 854-859.
3. Colloquium Internationale Psychiatrie Scientifica (Hrsg.): Internationale Skalen für Psychiatrie. 2. Aufl. Deutscher Verlag 1986.
4. Lehmann, E. et al.: The efficacy of Kavain in patients suffering from anxiety. *Pharmacopsychiatry* 22 (1989) 1-5.
5. Lindenberg, D., Plüde-Schädel, H.: D., L.: Kavain im Vergleich zu Oxazepam bei Angstzuständen. Doppelblinde Vergleichsstudie zur klinischen Wirksamkeit. *Fortschr. Med.* 108 (1990) 31-34.
6. Mers, W. A., Ballmer, U. B.: Symptoms of the barbiturate/benzodiazepine withdrawal syndrome in healthy volunteers: standardized assessment by a newly developed self-rating scale. *J. Psychoactive Drugs* 15 (1983) 71-84.
7. Müller, H. J., Hemberger, L.: Anxiolytische Potenz von D. L.-Kavain. Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Münch. med. Wschr.* 131 (1989) 656-659.
8. Müller, W. B.: Benzodiazepine '90 (II). Eine nicht mehr unproblematische Arzneimittelgruppe. Abhängigkeit und Suchtproblematik, mögliche Alternativen, Therapie. *Wochschr.* 40 (1990) 3633-3641.
9. Müller-Derlinghausen B.: Prescription and misuse of benzodiazepines in the Federal Republic of Germany. *Pharmacopsychiatry* 19 (1986) 8-13.
10. Poser, W.: Tranquillizer-Mißbrauch und -Abhängigkeit. In: Helmchen, H., Hippus, H. (Hrsg.): *Psychiatrie für die Praxis*; S. 132-140. MMV Medizin Verlag, München 1985.
11. Saleem, B., Grünberger, J., Linnmayr, L., Anderer, P.: EEG-brain mapping, psychometric and psychophysiological studies on central effects of Kavain - a kava plant derivative. *Hum. Psychopharmacol.* 4 (1989) 169-190.
12. Schmidt, L. G., Grohmann, H.: Zur Häufigkeit primärer Benzodiazepin-Abhängigkeit. *Dtsch. Arztebl.* 85 (1988) 1809-1810.
13. Schöpf, J.: Withdrawal phenomena after long-term administration of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 16 (1983) 1-8.
14. Wolf, D., Rüther, E.: Benzodiazepinabhängigkeit. *Munch. med. Wschr.* 126 (1984) 294-298.
15. Würthmann, C.: Benzodiazepin-Entzugssyndrom. *Munch. med. Wschr.* 132 (1990) 348-350.
16. Zung, W.W.K.: A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 12 (1971) 371-379.
17. Zung, W.W.K.: The measurement of affect: depression and anxiety. In: Pichot, R. (ed.): *Psychological measurements in psychopharmacology. Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, Vol. 7, S. 170-188. Karger, Basel 1974.